



326535

MEMORIA DESCRIPTIVA  
para solicitar  
P A T E N T E D E I N V E N C I O N  
e n  
E S P A Ñ A  
por VEINTE años

a nombre de E.R. SQUIBB & SONS, INC., entidad norteamericana, establecida en 745 Fifth Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZOCICLOALCANO"

---

Esta invención se refiere a nuevos compuestos químicos que tienen propiedades terapéuticas valiosas, y

22.2.67.

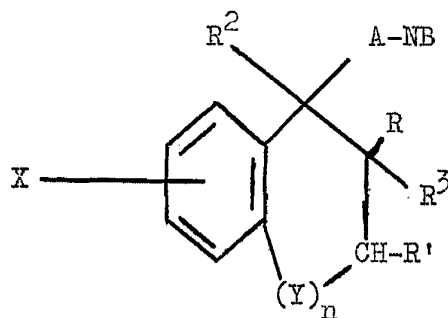
326535



a los procedimientos para su preparación.

Los compuestos terapéuticamente activos de esta invención son bases de la fórmula general I

5



I

10

sus estereoisómeros y sus sales de adición de ácido, A es un alcoholeno inferior (preferiblemente etileno y propileno); y B es un radical que contiene nitrógeno básico de menos de doce átomos de carbono; X es hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, fenoxi, hidroxilo, alcoholitio, nitro, amino, dialcoholamino, halo y trifluorometilo; Y es -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O- y -S-; R<sup>3</sup> es arilo (tal como fenilo, piridilo, tienilo y furilo sustituidos por X-; R es alcoholo inferior, arilo (definido anteriormente), cicloalcoholo, aralcoholo (tal como bencilo y 2-piridiletilo), cicloalcoholalcoholeno (como ciclopropilmetilo), alilo y propargilo; R' es hidrógeno y alcoholo inferior; R<sup>2</sup> es hidrógeno, hidroxilo, aciloxi y alcoxi, y n es de cero a uno.

25

Entre los radicales adecuados representados por el símbolo NB están: amino; (alcoholo inferior) amino; di(alcoholo inferior)amino; fenil(alcoholo inferior)amino; N-(alcoholo inferior)-N-fenil(alcoholo inferior)amino; y los radicales saturados monocíclicos y heterocíclicos de 5 a 6 miembros, de menos de doce átomos de carbono, tales

30



como piridilo; piperidino; (alcohilo inferior)piperidino;  
 di(alcohilo inferior)piperidino; (alcoxi inferior)piperi-  
 dino; 2, 3 ó 4 piperidilo; 2, 3 ó 4-N-alcoholpiperidilo  
 inferior); pirrolidino; (alcohilo inferior)pirrolidino;  
 5 di(alcohilo inferior)pirrolidino; (alcoxi inferior)pirro-  
 lidino; 2 ó 3-pirrolidilo; 2 ó 3(N-alcohilo inferior-pi-  
 rrolidilo); morfolino; (alcohilo inferior)-morfolino; di  
 (alcohilo inferior)morfolino; (alcoxi inferior)morfolino;  
 tiamorfolino; (alcohilo inferior)tiamorfolino; di(alcohi-  
 10 lo inferior)tiamorfolino; (alcoxi inferior)tiamorfolino;  
 piperazino; (alcohilo inferior)piperazino (por ej. N<sup>+</sup>-me-  
 tilpiperazino); di(alcohilo inferior)-piperazino; alcoxi  
 inferior)piperazino; el sustituyente N<sup>+</sup> situado sobre el  
 grupo piperazino es arilo, aril-alcoholeno y cinamilo sus-  
 15 tituído por X. El acilo representa la mitad acídica de un  
 grupo ácido que consta de un ácido alcanóico inferior de  
 menos de doce átomos de carbono, por ej. ácido acético,  
 propiónico, butínico y terc-pentanoico; ácidos monocarbo-  
 xílicos hidrocarbonados monocíclicos de desde seis a doce  
 20 átomos de carbono, por ej. ácido benzoico y toluico; y  
 ácidos aralcanóicos hidrocarbonados aromáticos mononuclea-  
 res, por ej. ácido fenacético y beta-fenilpropiónico; los  
 ácidos alquenoicos inferiores; los ácidos cicloalcanocar-  
 boxílicos y los ácidos cicloalquenocarboxílicos; el alcoxi  
 25 representa mitades de o-alcohilo en las que el alcohilo  
 tiene desde uno a diez átomos de carbono, y preferiblemen-  
 te de uno a ocho átomos de carbono, tales como etoxi, pen-  
 toxi, isopropoxi, hexiloxi, y así sucesivamente.

Los términos "alcohilo inferior", "alcoxi infe-  
 30 rior" y "alcoholeno inferior", tal y como se emplean en

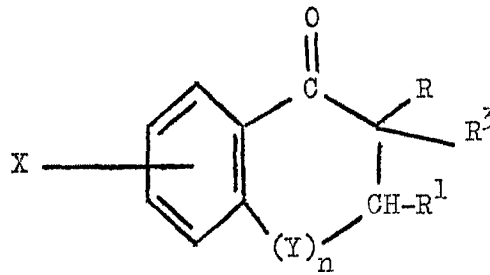
326535



la memoria, incluyen radicales tanto de cadena recta como ramificada de desde uno hasta ocho átomos de carbono. Los compuestos particularmente preferidos son aquellos en los que X es hidrógeno o cloro, R es metilo, R<sup>1</sup> es hidrógeno, R<sup>2</sup> es hidroxilo, R<sup>3</sup> es fenilo, A es etileno o propileno, B es di(alcoholo inferior)amino y n es cero. En cuanto a las sales, las que caen dentro del objeto de esta invención incluyen las sales de adición de ácido, particularmente las sales de adición de ácidos no tóxicas, y las sales de amonio cuaternario. Los ácidos útiles para preparar estas sales de adición de ácidos incluyen, entre otros, ácidos inorgánicos, tales como los ácidos halogenhídricos (por ej. el ácido clorhídrico y el bromhídrico), el ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bórico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como el ácido ciclohexanosulfámico, málico, oxálico, tartárico, cítrico, acético y succínico, la teofilina y la 8-cloroteofilina. Las sales de amonio cuaternario incluyen las formadas con halogenuros de alcoholo inferior (por ej. bromuro de metilo, cloruro de etilo y yoduro de propilo), los halogenuros de bencilo (por ej. el cloruro de bencilo), y los sulfatos de di-alcoholo inferior (por ej. el sulfato de dimetilo).

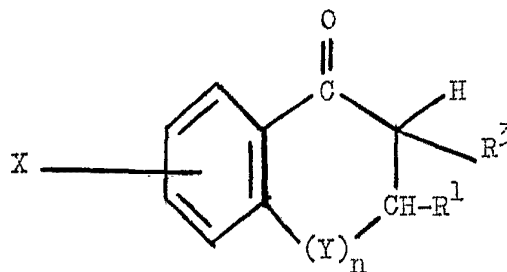
Los compuestos de esta invención y sus sales de adición de ácidos son compuestos terapéuticamente activos que tienen actividad analgésica. Se comprobó que esta actividad es sorprendentemente elevada cuando se administran oralmente.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse condensando sustancias intermedias de fórmula II



10 en la que X, Y, R, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y n son como se ha definido anteriormente, con un reaccionante que tiene la fórmula Hal-Mg-A-NB, que se prepara a partir de polvo de magnesio y Hal-A-NB, donde Hal, A y B son como se ha definido anteriormente. El producto formado por medio de esta reacción se ilustra por medio de la fórmula I, en la que R<sup>2</sup> es hidroxí.

15 Los compuestos de fórmula II pueden prepararse haciendo reaccionar cetonas que tienen la fórmula



25 en la que X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y n son como se ha definido anteriormente, con un hidruro de metal alcalino (por ej. hidruro de sodio), o una amida de metal alcalino (por ej. amida de potasio), y después con R-Hal, donde Hal y R son como se han definido anteriormente, (por ej. yoduro de butilo, bromuro de ciclohexilo o cloruro de bencilo).

30 El producto final de hidroxí puede convertirse

326535



5 en un derivado de aciloxi haciéndolo reaccionar con reactivos tales como el butil o fenil litio y después con un anhídrido, tal como el anhídrido acético, anhídrido propiónico, y así sucesivamente. El derivado de alcoxi puede prepararse haciendo reaccionar el producto final de hidroxilo con cantidades equivalentes de una amida o hidruro de metal alcalino, tales como la amida de sodio, el hidruro de litio, y después con una cantidad equivalente o en exceso de halogenuro de alcoholo, tales como el yoduro de etilo, cloruro de heptilo, bromuro de decilo, y así sucesivamente.

10 Los compuestos en los que  $R^2$  es hidrógeno se obtienen deshidratando primeramente los compuestos de la fórmula general I hasta un compuesto no saturado, e hidrogenando después el doble enlace por medio de un procedimiento catalítico.

15 Se prefiere deshidratar los compuestos de fórmula I por medio de un tratamiento con una cantidad equivalente de un halogenuro de acilo (por ej. cloruro de propionilo), pero pueden emplearse también otros métodos. La hidrogenación de este producto intermedio no saturado puede llevarse a cabo por cualquier medio conocido, por ejemplo por medio de catalizadores tales como paladio sobre carbón, óxido de platino, etc.

25 Alternativamente, algunos compuestos de esta invención, es decir aquellos en los que A es etileno, pueden prepararse tratando compuestos de fórmula II con aproximadamente dos equivalentes de sodio o potasio en amoníaco líquido, y haciendo reaccionar después esta mezcla con un compuesto que tiene la fórmula Hal-A-NB, en la que Hal

30



y B son como se ha descrito anteriormente y A es etileno.

Entre las sustancias reaccionantes iniciales de la invención están la 2-metil-2-fenil-1-indanona; 2-fenil-2-bencil-1-indanona; 2,3-dimetil-2-fenil-1-indanona; 5 6-butoxi-3-hexil-2-fenetil-2-(p-clorofenil)-1-indanona; 5-fenoxi-2-piridil-2-bencil-1-indanona; 4-hidroxi-2-(m-metoxifenil)-2-(2-piridiletíl-1-indanona; 2-tienil-2-ciclopropilmetil-1-indanona; 2-furil-2-etil-1-indanona; 2-hexil-2-fenil-1-indanona; 5-metiltio-2-fenil-2-propargil-1-inda 10 nona; 6-nitro-2-metil-2-fenil-1-indanona y 5,5-dimetilamino-2-butil-2-fenil-1-indanona; 2-metil-2-fenil-1-tetralona; 2-metil-2-(p-fluorofenil)-1-tetralona; 2-bencil-2-fenil-1-tetralona; 2-metil-2-fenil-1-benzosuberanona; 2-metil-2-fenil-1-cromanona y 2-metil-2-fenil-1-tiocromanona.

15 Los compuestos de esta invención pueden obtenerse en forma de mezclas de compuestos diastereoisoméricos o de sus sales siempre que estos compuestos contengan más de un átomo de carbono asimétrico. Tales mezclas de racematos pueden separarse en los compuestos racémicos indivi 20 duales, sus sales o sus compuestos de amonio cuaternario basándose en las diferencias físicoquímicas, tales como la solubilidad, por ejemplo por cristalización fraccionada, si es necesario, de un derivado, por ej. su sal o su compuesto de amonio cuaternario. Los racematos de los com 25 puestos de esta invención pueden resolverse en las formas d- y l- ópticamente activas según procedimientos conocidos para la resolución de compuestos racémicos. Por ejemplo, el empleo de ácido d-tartárico, ácido dibenzoil-d-tar 30 tárico, ácido l-málico, ácido d-carforsulfónico, etc.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

326535



Todas las temperaturas están en grados centígrados, si no se indica otra cosa.

Ejemplo 1

5 Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-metil-2-fenil-  
-1-indanol (Isómero A)

Una suspensión de 16 g. de polvo de magnesio en 60 ml. de tetrahidrofurano seco se agita y se trata con aproximadamente 50 ml. de una disolución de 80 g. de cloruro de 3-dimetilaminopropilo en 240 ml. de tetrahidrofurano seco. Se añaden a la mezcla unos cuantos cristales de yodo (aproximadamente 100 mg.) y después se calienta suavemente a una temperatura de aproximadamente 66°C. La reacción se hace exotérmica y se controla por medio de un breve enfriamiento con un baño de hielo. La mezcla se deja permanecer a reflujo a una temperatura de aproximadamente 66°C durante la adición del resto de la disolución del cloruro de 3-dimetilaminopropilo, y después se continúa durante 30 minutos más.

20 El calentamiento externo se interrumpe durante la adición (un período de 20 minutos) de una disolución de 50 g. de 2-metil-2-fenil-1-indanona en 250 ml. de tetrahidrofurano seco, la mezcla resultante se somete a reflujo durante 6 horas a una temperatura de aproximadamente 66°C, se deja reposar durante toda la noche a temperatura ambiente, y después se añade a una disolución fría de 25 300 g. de cloruro de amonio en 1,5 l. de agua. La mezcla se somete a extracción varias veces con éter, se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio y 30 se filtran. El filtrado se concentra en un evaporador ro-



tatorio para dar un residuo cristalino. Este último se trata con 2 l. de éter y 200 ml. de agua, y la mezcla se agita. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra para dar 56 g. de residuo cristalino que tiene un punto de fusión de aproximadamente 93-120°C. Este material se digiere con 350 ml. de hexano caliente, dejando 4,8 g. de material insoluble, de punto de fusión 134-136°C aproximadamente. El enfriamiento de la disolución de hexano da 39,0 g. de material de punto de fusión 98-120°C aproximadamente. Este material se suspende en 200 ml. de éter, dejando 8,9 g. de material insoluble, de punto de fusión 134-136°C aproximadamente. La concentración de las disoluciones de hexano y de éter combinadas da 38 g. de un sólido, de punto de fusión 93-96°C aproximadamente. La recristalización a partir de 150 ml. de hexano da 27,3 g. de un sólido, de punto de fusión 98-100°C aproximadamente.

Este último material se disuelve en 125 ml. de etanol y se trata con 17 ml. de cloruro de hidrógeno alcohólico 5,9 N, y la disolución resultante se diluye hasta aproximadamente 1 l. con éter anhidro, para dar 22 g. de un sólido incoloro, de punto de fusión 163-165°C aproximadamente. Después de una cristalización a partir de 90 ml. de etanol-900 ml. de éter, el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-metil-2-fenil-1-indanol, sólido incoloro, funde a 171-173°C.

#### Ejemplo 2

Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-metil-2-fenil-1-indanol (Isómero B)

326535



Las dos fracciones de material del ejemplo 1 que funde a 134-136°C (4,8 g. y 8,9) se combinan y se cristalizan a partir de 75 ml. de acetonitrilo, para dar 11,2 g. de un producto de punto de fusión 134-136°C aproximadamente. Este material se disuelve en 50 ml. de cloroformo y se trata con 7 ml. de cloruro de hidrógeno alcohólico 5,5 N. La dilución de esta disolución con 400 ml de éter da 10,5 g. de un sólido de punto de fusión 157-161°C aproximadamente. Después de su cristalización a partir de 30 ml. de metanol-300 ml. de éter, el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-metil-2-fenil-1-indanol, sólido incoloro, funde a 173-175°C.

### Ejemplo 3

Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-2-fenil-1-naftol (Isómero A)

Siguiendo los procedimientos del ejemplo 1, pero sustituyendo la 2-metil-2-fenil-1-indanona por una cantidad equivalente de 2-metil-2-feniltetralona, se obtienen 65 g. de producto en forma de una base libre que es una mezcla de isómeros. Disolviendo este material en 130 ml. de hexano, el isómero A cristaliza en forma pura; peso 33,0 g., punto de fusión 77-79°C. Una disolución de 28,4 g. de este material en 50 ml. de etanol y 50 ml de éter se trata con 26,2 ml. de cloruro de hidrógeno alcohólico 3,4 N, y la disolución resultante se diluye hasta 600 ml. con éter, para dar 31,5 g. de sólido incoloro, de punto de fusión 214-215°C.

La concentración del filtrado de hexano que da 33 g. de isómero A, bajo presión reducida, da el isómero



B. Esta base se convierte en la sal de clorhidrato de la misma manera que la descrita para el isómero A.

Ejemplo 4

5 Clorhidrato de 1-(3-dietilaminopropil)-2-metil-2-fenil-1-indanol

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero sustituyendo el cloruro de 3-dimetilaminopropilo por una cantidad equivalente de cloruro de 2-dietilaminopropilo, se obtiene un producto incoloro.

Ejemplo 5

Clorhidrato de 1-[3-(1-pirrolidinol)propil]-2-metil-2-fenil-1-indanol.

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero sustituyendo el cloruro de 3-dimetilaminopropilo por una cantidad equivalente de cloruro de 3-(1-pirrolidino)propilo, se obtiene un producto incoloro.

Ejemplo 6

20

Clorhidrato de 1-[3-(N-metil-N-fenetilamino)propil]-2-metil-2-fenil-1-indanol

25 Sustituyendo el cloruro de 3-dimetilaminopropilo del Ejemplo 1 por una cantidad equivalente de cloruro de 3-(N-metil-N-fenetilamino)propilo, el producto obtenido es clorhidrato de 1-[3-(N-metil-N-fenetilamino)propil]-2-metil-2-fenil-1-indanol.

Ejemplo 7

30 Clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-2-metilpropil)-2-metil-

326535



-2-fenil-1-indanol

Sustituyendo el cloruro de 3-dimetilaminopropi-  
lo del Ejemplo 1 por el equivalente molar de cloruro de  
3-dimetilamino-2-metilpropilo, el producto formado es  
5 clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-2-metilpropil)-2-metil-  
2-fenil-1-indanol.

Ejemplo 8

Clorhidrato de 1-(3-(4-o-metoxifenil-1-piperazinil)pro-  
10 pil)-2-metil-2-fenil-1-indanol

Sustituyendo el cloruro de 3-dimetilaminopropi-  
lo del Ejemplo 1 por un equivalente molar de bromuro de  
3-(4-o-metoxifenil-1-piperazinil)propilo, el producto for-  
mado es clorhidrato de 1-(3-(4-o-metoxifenil-1-piperazi-  
15 nil)propil)-2-metil-2-fenil-1-indanol.

Ejemplo 9

Clorhidrato de 1-(2-piridil)metil)-2-metil-2-fenil-1-  
20 indanol

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero  
empleando un equivalente molar del derivado de litio de  
alfa-picolina en lugar del derivado de magnesio del cloru-  
ro de 3-dimetilaminopropilo, el producto formado es clor-  
hidrato de 1-(2-piridil)metil)-2-metil-2-fenil-1-inda-  
25 nol.

Ejemplo 10

Clorhidrato de 1-(3-(4-fenil-1-piperazinil)propil)-2-me-  
30 til-2-fenil-1-indanol

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero



empleando una cantidad molar equivalente de bromuro de 3-(4-fenil-1-piperazinil)propilo en lugar del cloruro de 3-dimetilaminopropilo, el producto formado es el clorhidrato de 1-[3-(4-fenil-1-piperazinil)propil]-2-metil-2-fenil-1-indanol.

Si se sigue el procedimiento del Ejemplo 1, pero, en lugar de la 2-metil-2-fenilindanona, los reaccionantes empleados son equivalentes molares de 2,3-dimetil-2-fenil-1-indanona; 6-butoxi-3-hexil-2-fenetil-2-(p-clorofenil)-1-indanona; 5-fenoxi-2-piridil-2-bencil-1-indanona; 4-hidroxi-2-(m-metoxifenil)-2-(2-piridiletíl)-1-indanona; 2-tienil-2-ciclopropilmetil-1-indanona; 2-furil-2-etil-1-indanona; 2-hexil-2-fenil-1-indanona; 5-metiltio-2-fenil-2-propargil-1-indanona; 6-nitro-2-metil-2-fenil-1-indanona y 5,5-dimetilamino-2-butil-2-fenil-1-indanona; 2-metil-2-fenil-1-tetralona; 2-metil-2-(p-fluorofenil)-1-tetralona; 2-bencil-2-fenil-1-tetralona; 2-metil-2-fenil-1-benzosuberanona; 2-metil-2-fenil-1-cromanona; y 2-metil-2-fenil-1-tiocromanona, los productos formados son 1-(3-dimetilaminopropil)-2,3-dimetil-2-fenil-1-indanol; 1-(3-dimetilaminopropil)-6-butoxi-3-hexil-2-fenetil-2-(p-clorofenil)-1-indanol; 1-(3-dimetilaminopropil)-5-fenoxi-2-piridil-2-bencil-1-indanol; 1-(3-dimetilaminopropil)-4-hidroxi-2-(m-metoxifenil)-2-(2-piridiletíl)-1-indanol; 1-(3-dimetilaminopropil)-2-tienil-2-ciclopropilmetil-1-indanol; 1-(3-dimetilaminopropil)-2-furil-2-etil-1-indanol; 1-(3-dimetilaminopropil)-5-metiltio-2-fenil-2-propargil-1-indanol; 1-(3-dimetilaminopropil)-6-nitro-2-metil-2-fenil-1-indanol; 1-(3-dimetilaminopropil)-5,5-dimetilamino-2-butil-2-fenil-1-indanol; 1-(3-dimetilaminopropil)-2-metil-

326535

10



2-fenil-1-naftol; 1-(3-dimetilaminopropil)-2-metil-2-(p-  
fluorofenil)-1-naftol; 1-(3-dimetilaminopropil)-2-bencil  
-2-fenil-1-naftol; 1-(3-dimetilaminopropil)-2-metil-2-fe-  
nil-1-benzosuberanol; 1-(3-dimetilaminopropil)-2-metil-2-  
5 fenil-1-cromanol; 1-(3-dimetilaminopropil)-2-metil-2-fe-  
nil-1-tiocromanol.

Ejemplo 11

10 Clorhidrato de N,N-dimetil-3-(2-metil-2-fenil)-1-indanili-  
deno-propilamina

Una disolución de 10,0 g. de material del ejem-  
plo 1 en 200 ml. de cloroformo se enfría en un baño de  
hielo y se trata con una disolución de 3,2 g. de cloruro  
de propionilo en 75 ml. de cloroformo, y la disolución re-  
15 sultante se deja reposar a temperatura ambiente durante  
12 horas. El disolvente se elimina bajo presión y el resi-  
duo resultante se tritura con 200 ml. de éter, para dar  
9,5 g. de un sólido, de punto de fusión 80-83°C. La re-  
cristalización a partir de 50 ml. de etanol -950 ml. de  
20 éter da 5,3 g. de producto, de punto de fusión 83-85°C.

Ejemplo 12

Clorhidrato de N,N-dimetil-3-(2-metil-2-fenil-1-indanil)-  
propilamina.

25 Una mezcla de 3,6 g. de material del ejemplo 11,  
3,0 g. de paladio al 5% sobre carbón y 100 ml. de etanol  
se coloca en un aparato de hidrogenación a una presión de  
3,5 kilogramos. La cantidad teórica de hidrógeno se consu-  
me en 15 minutos. El catalizador se filtra, y el filtrado  
30 se concentra bajo presión reducida. El residuo se diluye



con 100 ml. de éter para dar 3,1 g. de producto incoloro de punto de fusión 224-226°C. Después de su cristalización a partir de 40 ml. de acetonitrilo, el material pesa 2,0 g. y tiene un punto de fusión de 231-233°C.

5

Ejemplo 13

Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-bencil-2-fenil-1-indanol.

(A) 2-bencil-2-fenil-1-indanona

10 Una suspensión de 9,6 g. de dispersión de hidru  
ro de sodio al 50% en 1,5 l. de tolueno, se trata con  
44,0 g. de 2-fenil-1-indanona, y la mezcla se agita y se  
somete a reflujo durante una hora. La disolución se en-  
fría a 45°C, se trata con una disolución de 25,3 g. de  
19 cloruro de bencilo en 300 ml. de tolueno, y la mezcla se  
agita y se somete a reflujo durante 3 horas. Después de  
enfriarla hasta la temperatura ambiente, la mezcla se tra-  
ta con 200 ml. de agua. La fase orgánica se seca sobre  
20 sulfato de magnesio, se filtra, y el filtrado se concen-  
tra bajo presión reducida para dar 2-bencil-2-fenil-1-in-  
danona.

(B) Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-bencil-2-fenil-1-indanol

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero  
sustituyendo la 2-metil-2-fenil-1-indanona por 60,0 g. de  
material del apartado A, se obtiene el producto deseado.

Ejemplo 14

Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2,2-difenil-1-in-  
danol

30

326535

26



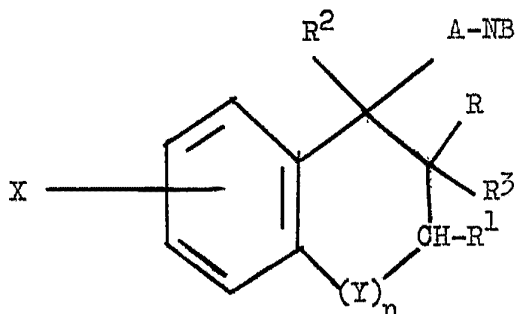
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero empleando 2,2-difenil-1-indanona en lugar de 2-metil-2-fenil-1-indanona, el producto formado será clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2,2-difenil-1-indanol.

5 La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 11 de Mayo de 1.965, bajo el número 454.962 y 23 de Octubre de 1.965, número 504.122, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### N O T A

10 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15 1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de benzocicloalcano de la fórmula

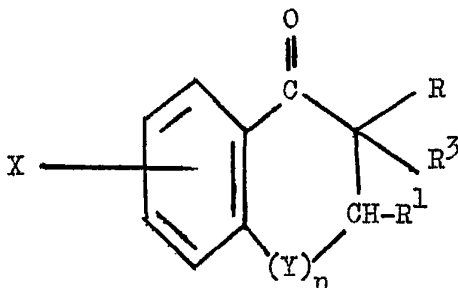


16 en la que A es alcoholeno, NB es un radical que contiene  
17.4.67.



5      nitrógeno básico, X está seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, fenoxi, hidroxilo, alcoholitio, nitro, amino, dialcoholamino, halo y trifluorometilo; Y está seleccionado del grupo que consta de  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-$  y  $-\text{S}-$ ; R está seleccionado del grupo que consta de alcoholo inferior, cicloalcoholo, aralcoholo, cicloalcohol-alcoholeno, alilo y propargilo;  $\text{R}^1$  está seleccionado del grupo que consta de hidrógeno y alcoholo;  $\text{R}^2$  es hidrógeno, hidroxilo, aciloxi y alcoxi;  $\text{R}^3$  es arilo; y n es de cero a uno,

10      que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula



en la que X, Y, R,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$  y n son como se ha definido anteriormente, con un reaccionante que tiene la fórmula

15      Hal-Mg-A-NB, en la que Hal es halógeno y A y NB son como se ha definido anteriormente.

20      2.- Un procedimiento que comprende hacer reaccionar cloruro de 3-dimetilaminopropilo con magnesio, hacer reaccionar esta última mezcla de reacción con 2-metil-2-fenil-1-indanona, recoger una mezcla isomérica de 1-(3-dimetilaminofenil)-2-metil-2-fenil-1-indanol, separar los isómeros y hacer reaccionar cada uno de los isómeros con un ácido halogenhídrico para formar la sal de halohidrato.

24      17.4.67.

326535



3.- Un procedimiento que comprende hacer reaccionar cloruro de  $\beta$ -dimetilaminopropilo con magnesio, hacer reaccionar esta última mezcla de reacción con 2-metil-2-feniltetralona, recoger una mezcla isomérica de 1-( $\beta$ -dimetilaminopropil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-2-fenil-1-naftona, separar los dos isómeros y hacer reaccionar cada uno de los isómeros con un ácido halogenhídrico, para formar la sal de halohidrato.

4.- Un procedimiento que comprende hacer reaccionar 1-( $\beta$ -dimetilaminopropil)-2-metil-2-fenil-1-indanol con cloruro de propionilo, y recoger el clorhidrato de N,N-dimetil- $\beta$ -(2-metil-2-fenil)-1-indanilideno-propilamina.

5.- Un procedimiento que comprende hacer reaccionar N,N-dimetil- $\beta$ -(2-metil-2-fenil)-1-indanilideno-propilamina con hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrogenación, y recoger el clorhidrato de N,N-dimetil- $\beta$ -(2-metil-2-fenil-1-indanil)-propilamina.

6.- Un procedimiento que comprende hacer reaccionar 2-fenil-1-indanona con hidruro de sodio, y después con cloruro de bencilo, para formar 2-bencil-2-fenil-1-indanona.

7.- Un procedimiento para la preparación de derivados de benzocicloalcano.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

326535



Esta Memoria consta de diecinueve hojas escri-  
tas a máquina por una sola cara.

Madrid,

28 FEB. 1967

P. A.

Alfonso de Eizola  
*[Handwritten signature]*

G.D.S.  
22.2.67.